

Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CD44 στις παθήσεις του θυρεοειδούς αδένου

Α. Κιζιρίδου¹, Α. Παντίδου², Μ. Παπαγιάννη¹, Χ. Δεστούνη², Θ. Τόλιου¹

Immunohistochemical expression of CD44 in thyroid gland lesions

Kiziridou A.¹, Pantidou A.², Papayianni M.¹, Destouni Ch.², Toliou Th.¹

Technician: Velkopoulou E., ¹Department of Pathology, ²Department of Cytopathology, "Theagenio" Anticancer Hospital of Thessaloniki

Aim: CD44 is a polymorphic family of cell surface proteoglycans and glycoproteins implicated in cell-to-cell and cell-to-matrix adhesion interactions and tumor metastasis. Its expression appears to be an indicator of invasive and metastatic behaviour in carcinomas. The purpose of our study is to investigate the immunohistochemical expression of CD44 protein in thyroid lesions and its association to other histopathological parameters.

Material and Methods: Samples from thyroid lesions were obtained from 40 patients treated in our Hospital. The material consisted of 5 cases of multinodular goiter, 7 cases of thyroiditis Hashimoto, 5 cases of follicular adenoma, 4 cases of Hurthle cell tumor, 15 cases of thyroid carcinoma (11 papillary carcinomas, and 4 myeloid tumors), and 4 cases of normal thyroid tissue. Immunostaining was performed using the Ventana ES automated immunostainer. A monoclonal antibody was used and avidin-biotin method was applied to paraffin-embedded samples. A membranous immunostaining pattern was considered positive.

Results: CD44 expression was detected in three adenomas (60%), mostly of follicular type, and in 8 carcinomas (72%). The CD44 immunostaining was especially apparent in papillary type of carcinomas, which showed high expression. In normal thyroid tissue, a reduced CD44 expression was observed.

Conclusions: The results of our study indicate that deregulated expression of CD44 contributes to the ability of thyroid carcinomas for invasion and metastasis and may constitute a prognostic factor for malignant biological behaviour.

Key words: CD44, immunohistochemistry, thyroid gland.

Σκοπός: Το μόριο του CD44 αποτελεί μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, που μεσολαβεί στην προσκόλληση κυττάρου-κυττάρου και κυττάρου-εξωκυττάρου στρώματος. Τα τελευταία χρόνια η έκφρασή του έχει συσχετισθεί με την καρκινογένεση και την επιθετική βιολογική συμπεριφορά πολλών κακοήδων όγκων. Σκοπός της εργασίας μας είναι η μελέτη της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του μορίου CD44 σε παθήσεις του θυρεοειδούς αδένος και η συσχέτιση με άλλες ιστοπαθολογικές παραμέτρους.

Υλικό-Μέθοδος: Το υλικό μας προέρχεται από 40 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο μας και αφορά σε 5 περιπτώσεις οζώδους βρογχοκήλης, 7 θυρεοειδίτιδες (τύπου Hashimoto), 5 θυλακιώδη αδενώματα, 4 όγκους από οξύφιλα κύτταρα (Hurthle cell tumors) και 15 καρκινώματα του θυρεοειδούς (11 δηλώδη και 4 μυελοειδούς τύπου). Παράλληλα εξετάστηκαν τομές από 4 θυρεοειδείς που εξαιρέθηκαν για άλλες παθήσεις όπως σε περιπτώσεις λαρυγγεκτομών. Χρησιμοποιήθηκε το μονοκλωνικό αντίσωμα Anti-Human Phagocytic Glycoprotein-1, CD44 (DAKO) σε αραιώση 1:50 και εφαρμόστηκε η μέθοδος αβιδίνης-βιοτίνης-υπεροξειδάσης σε τομές παραφίνης. Ως δετική εκτιμήθηκε η μεμβρανική ανοσοχρώση.

Αποτελέσματα: Η έκφραση του CD44 ανιχνεύθηκε σε τρία αδενώματα (ποσοστό 60%), θυλακιώδους τύπου. Η ανοσοχρώση εκφράστηκε δετικά σε 8 καρκινώματα (ποσοστό 72%). Η χρώση ήταν ιδιαίτερα εμφανής στο δηλώδη τύπο, με έντονη έκφραση. Στο φυσιολογικό θυρεοειδικό ιστό παρατηρήθηκε ελαττωμένη έκφραση του CD44.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η απορρυθμισμένη έκφραση του CD44 συμβάλλει στην ικανότητα των καρκινωμάτων αυτών για διήθηση και μετάσταση και πιθανόν να αποτελεί έναν προγνωστικό δείκτη κακοήδους βιολογικής συμπεριφοράς.

Λέξεις-κλειδιά: CD44, ανοσοϊστοχημεία, θυρεοειδής αδένος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με την αυξανόμενη έμφαση στην πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου, η έρευνα κατευθύνεται προς την ανεύρεση αξιόπιστων δεικτών, οι οποίοι θα είναι κλινικά χρήσιμοι στη διάγνωση μικρών όγκων και στην εκτίμηση του μεταστατικού τους δυναμικού¹. Πρόσφατα έχει διαπιστωθεί ο σημαντικός ρόλος των μορίων προσκόλλησης στην εξέλιξη των κακοήδων όγκων και τη μετάσταση. Ένα μόριο, η έκφραση του οποίου τα τελευταία χρόνια έχει συσχετισθεί με την καρκινογένεση και την επιθετική βιολογική συμπεριφορά πολλών κακοήδων όγκων, είναι το μόριο της φαγοκυτταρικής γλυκοπρωτεΐνης-1 CD44. Πρόκειται για μια πολυμορφική οικογένεια διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών και πρωτεογλυκανών, που εμπλέκονται στις αλληλεπιδράσεις προσκόλλησης κυττάρου-κυττάρου και κυττάρου-στρώματος, στην ενεργοποίηση και στον εποικισμό των λεμφοκυττάρων, στη μετανάστευση των κυττάρων και στη

μετάσταση των συμπαγών όγκων².

Το ενδιαφέρον έχει πρόσφατα εσπιαστεί στην ανώμαλη μεταγραφή των ποικιλιών του CD44 από τα καρκινικά κύτταρα και στο ρόλο τους στην τοπική διήθηση και μεταστατική διασπορά. Οι μεταβολές στην περιεκτικότητα της πρωτεΐνης CD44 και της σύνδεσης των ισομορφών της έχουν συσχετισθεί με τη νεοπλασματική μετατροπή και τη μετάσταση σ' έναν αριθμό διαφορετικών ιστών. Έτσι, αυξημένη έκφραση έχει βρεθεί στις μεταστάσεις των μελανωμάτων³, στα αδενοκαρκινώματα του παγκρέατος, στα ορδοκολικά καρκινώματα⁴, στα μη-Hodgkin λεμφώματα και στα καρκινώματα μαστού και πνεύμονα⁵. Αντίθετα, η ελαττωμένη έκφραση της CD44v6 σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση στα καρκινώματα από πλακώδες επιθήλιο⁷, στον επιφανειακό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως⁸ και στα καρκινώματα του προστάτη^{9,10}. Στο διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένος δεν είναι σαφές εάν η απορρυθμισμένη έκφρασή της έχει κάποια προγνωστική αξία.

Το διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς, δηλώδους ή θυλακιώδους τύπου, και οι υποτύποι τους, είναι κοινά κακοήδη νεοπλασμάτα των ενδοκρινών αδένων. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως ήπια κλινική πορεία και ευνοϊκή πρόγνωση, αν και αρκετές φορές παρουσιάζονται με μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες και ορισμένες φορές με διήθηση των παρακείμενων τραχηλικών ιστών. Η διήθηση των αγγείων και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι ασύνηδες φαινόμενα³. Παρά τις αναφερόμενες βιολογικές ιδιαιτερότητες που εμφανίζει το νεόπλασμα αυτό σε σχέση με τους υπόλοιπους συμπαγείς όγκους του ανθρώπου, οι μοριακοί παράγοντες που καθορίζουν την παθογένεση αυτών των καρκινωμάτων δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε την ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης CD44 σε καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς και εκτιμήσαμε τις πιθανές μεταβολές στην έκφρασή της .

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό μας προέρχεται από 40 ασθενείς (34 γυναίκες και 6 άνδρες) ηλικίας 45-50 ετών, που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο μας και αφορά: 5 περιπτώσεις οζώδους βρογχοκήλης, 7 θυρεοειδίτιδες (τύπου Hashimoto), 5 θυλακιώδη αδενώματα, 4 όγκους από οξύφιλα κύτταρα (Hurthle cell neoplasms) και 15 καρκινώματα του θυρεοειδούς (11 δηλώδη και 4 μυελοειδούς τύπου). Παράλληλα εξετάστηκαν τομές από 4 φυσιολογικούς θυρεοειδείς που εξαιρέθηκαν

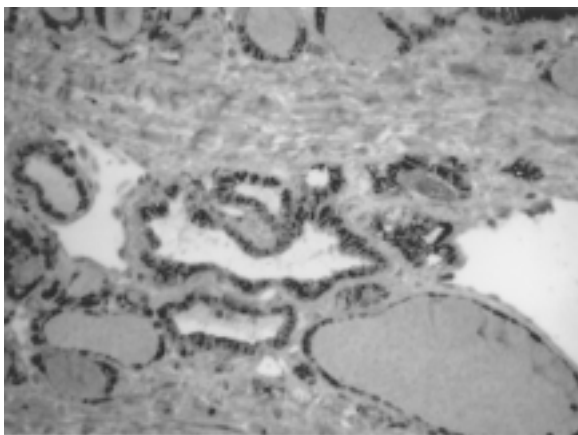
για άλλες παθήσεις όπως σε περιπτώσεις λαρυγγεκτομών (Πίνακας 1).

Εφαρμόσθηκε η μέθοδος Αβιδίνης-Βιοτίνης-Συμπλέγματος Υπεροξειδάσης (ABC) σε τομές παραφίνης, στο σύστημα αυτόματης ανοσοϊστοχημείας VENTANA και χρησιμοποιήθηκε το ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα Anti-Human Phagocytic Glycoprotein-1, CD44 (DAKO) σε αραιώση 1:50.

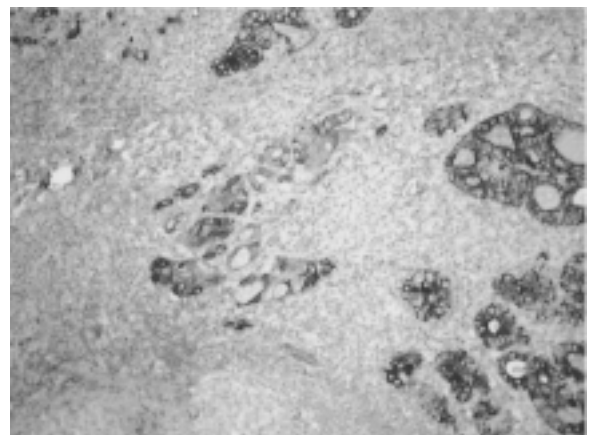
Ως δετική εκτιμήθηκε η συνεχής μεμβρανική ανοσοχρώση. Η στικτή μεμβρανική ανοσοχρώση ή η αμιγής κυτταροπλασματική χρώση δεν θεωρήθηκαν δετικές. Η αναλογία των CD44-δετικών κυττάρων σε μια συγκεκριμένη περιοχή εκτιμήθηκε ημιποσοτικά ως: 0=0-5% των κυττάρων εμφάνιζαν τη χρώση, 1+=σε λιγότερο από 25% των κυττάρων δετική χρώση, 2+=25-50% των κυττάρων με δετική χρώση και 3+=>50%. Για κάθε περίπτωση, η αναλογία των δετικών κυττάρων εκτιμήθηκε μετρώντας 10 οπτικά πεδία υψηλής μεγέθυνσης (x40) σε τρεις διαδοχικές ιστικές τομές (Εικ. 1-4).

Πίνακας 1. Κατανομή των περιστατικών στις 40 περιπτώσεις που μελετήθηκαν

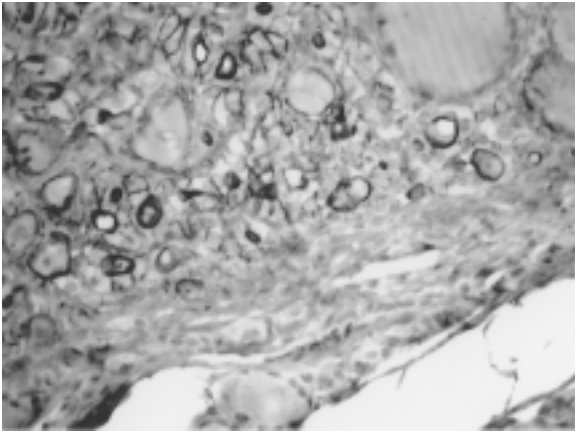
Θυρεοειδικός ιστός	Αριθμός περιστατικών
Θηλώδες καρκίνωμα	11
Μυελοειδές καρκίνωμα	4
Αδένωμα	5
Οζώδης βρογχοκήλη	5
Θυρεοειδίτιδα	7
Hurthle cell tumor	4
Φυσιολογικός θυρεοειδής	4
Σύνολο περιστατικών	40



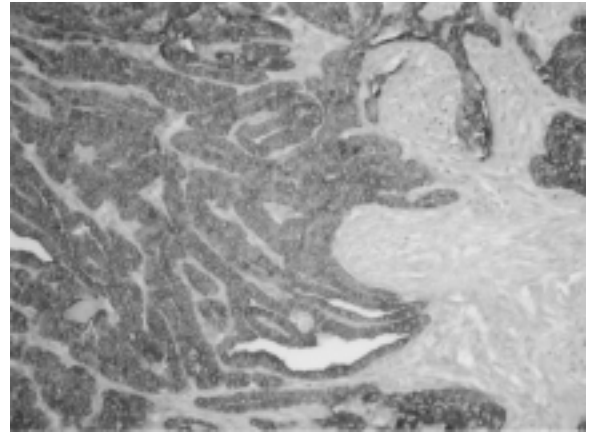
Εικόνα 1. Αλλοιώσεις οζώδους βρογχοκήλης, χρώση CD44 (x100)



Εικόνα 2. Θυρεοειδίτιδα (τύπου Hashimoto), χρώση CD44 (x100)



Εικόνα 3. Θυλακιώδες αδένωμα, χρώση CD44 (x100)



Εικόνα 4. Καρκίνωμα θυρεοειδούς, δηλώδους τύπου, χρώση CD44 (x100)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας φαίνονται στον πίνακα 2. Από τα 11 δηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς, τα 4 (ποσοστό 36%) παρουσίαζαν έντονη μεμβρανική ανοσοχρώση για το αντιγόνο CD44 και σε 4 (ποσοστό 36%) από αυτά παρατηρήθηκε μέτρια χρώση, ενώ τα υπόλοιπα 3 (ποσοστό 27%) εξέφραζαν ασθενή χρώση ή δεν την εξέφραζαν καθόλου. Κανένα από τα 4 μυελοειδή καρκινώματα (ποσοστό 100%) δεν εξέφραζε το CD44. Τα 5 αδενώματα παρουσίαζαν ποικιλία ανοσοέκφρασης. Τα δύο από αυτά (ποσοστό 40%) εξέφραζαν έντονα τη χρώση, ένα (20%) εμφάνιζε μέτρια χρώση και τα υπόλοιπα δύο (40%) ασθενή χρώση. Στις 5 περιπτώσεις οζώδους βρογχοκήλης παρατηρήθηκε ένα εύρος έκφρασης της πρωτεΐνης CD44. Δύο από αυτές (ποσοστό 40%) παρουσίαζαν ασθενή χρώση, ενώ οι υπόλοιπες τρεις εμφάνιζαν αντίστοιχα έντονη (20%), μέτρια (20%) και μηδενική χρώση (20%). Από τις 7 περιπτώσεις

θυρεοειδίτιδας (τύπου Hashimoto), οι 6 (ποσοστό 85%) παρουσίαζαν ασθενή ή μηδενική χρώση και μόνο σε μία (ποσοστό 14%) παρατηρήθηκε έντονη ανοσοχρώση. Παρόμοια έκφραση της χρώσης εμφάνιζαν και οι 4 όγκοι από οξύφιλα κύτταρα (Hurthle cell tumors). Οι τρεις από αυτούς (ποσοστό 75%) εμφάνιζαν τη χρώση σε 0-5% των κυττάρων και μόνο ένας (ποσοστό 25%) παρουσίαζε έντονη ανοσοέκφραση. Στις 4 περιπτώσεις φυσιολογικού θυρεοειδικού ιστού (ποσοστό 100%) παρατηρήθηκε ασθενής έκφραση του CD44.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μια ποικιλία μορίων προσκόλλησης εμπλέκεται στα γεγονότα που οδηγούν στη διήθηση και μετάσταση των όγκων¹¹. Γενικά, η απώλεια της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης έχει συσχετισθεί με την πρωτοπαθή διήθηση του γειτονικού παρεγχύματος και του στρώματος από τον όγκο, καθώς επίσης και με αυξημένη

Πίνακας 2. Κατανομή της βαθμολογίας έκφρασης του CD44 στις περιπτώσεις που μελετήθηκαν

	Βαθμολογία έκφρασης του CD44			
	0+ (%)	1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)
Θυρεοειδικός ιστός	0+ (%)	1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)
Θηλώδες καρκίνωμα	2 (18)	1 (9)	4 (36)	4 (36)
Μυελοειδές καρκίνωμα	4 (100)	–	–	–
Αδένωμα	–	2 (40)	1 (20)	2 (40)
Οζώδης βρογχοκήλη	1 (20)	2 (40)	1 (20)	1 (20)
Θυρεοειδίτιδα (τύπου Hashimoto)	4 (57)	2 (28)	–	1 (14)
Hurthle cell tumor	3 (75)	–	–	1 (25)
Φυσιολογικός θυρεοειδής	2 (50)	2 (50)	–	–

τάση για απομακρυσμένη διασπορά. Το CD44 είναι ένα μόριο προσκόλλησης που έχει επίσης εμπλακεί στη νεοπλασματική διήθηση και μετάσταση. Το ανθρώπινο γονίδιο CD44 αποτελείται τουλάχιστον από 20 εξόνια, 10 από τα οποία εκφράζονται με ποικίλο τρόπο. Το CD44 βρίσκεται σε τυπική (standard) μορφή (CD44s) συνήδως σε σχέση με τους λεμφοειδείς ιστούς, και σαν ισομορφές (CD44v) στα καλοήγη επιθηλιακά κύτταρα και σε αρκετά καρκινώματα. Έχει διερευνηθεί επίσης η συμμετοχή του στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και ο ρόλος του σαν υποδοχέας των παραγόντων ανάπτυξης και των κυτοκινών⁶. Το CD44s (standard) αποτελείται από τα εξόνια 1-5 και 15-19 (s1-s10). Οι άλλες ποικιλίες των μορφών περιέχουν ένα ή περισσότερα από τα εξόνια 6-14 (v2-v10). Η ποικιλία των μορφών του CD44 που περιέχουν το εξόνιο v6 φαίνεται να παίζει έναν αιτιολογικό ρόλο στη μετάσταση των όγκων¹⁰. Σε αντίθεση με την απώλεια της έκφρασης άλλων μορίων προσκόλλησης, η αύξηση της έκφρασης του CD44 θεωρείται ότι διευκολύνει τη λεμφαγγειακή και λεμφαδενική μετάσταση του όγκου και πιθανώς αντανάκλα μια επιτεινόμενη ιδιότητα προσκόλλησης που προαπαιτείται για τη στρωματική διήθηση και την αυξημένη ικανότητα των κυττάρων για εξαγωγή¹¹.

Το CD44 και οι ισομορφές του έχουν περιγραφεί σε φυσιολογικά επιθήλια, όπως στον οισοφάγο, στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα του μαστού, στα πνευμονοκύτταρα και στο βρογχικό επιθήλιο, στη βάση των κρυπτών του λεπτού και του παχέος εντέρου, αλλά επίσης και σε ποικίλους καρκίνους του ανθρώπου, όπως καρκινώματα μαστού, οισοφάγου, στομάχου, πνεύμονα και παχέος εντέρου. Στους επιθηλιακούς όγκους του ανθρώπου, οι ποικιλίες του CD44, αν και κατά προτίμηση εντοπίζονται στα νεοπλασματικά κύτταρα, εκφράζονται επίσης ασθενώς από τους προσκείμενους φυσιολογικούς ιστούς. Η παρουσία των CD44 ισομορφών έχει συσχετισθεί με το στάδιο του όγκου και την πρόγνωση. Αυξημένη έκφραση του CD44 έχει βρεθεί ότι συνδέεται με τη δυνατότητα μετάστασης του κακοήδους μελανώματος (Regauer και συν.)⁵. Οι Darai και συν.(1998), καθώς και Saegusa και συν.(1999), σε μελέτες τους έδειξαν ότι τα καρκινώματα και οι οριακής κακοήδειας όγκοι της ωοθήκης συνήδως εκφράζουν ένα ευρύ φάσμα ισομορφών του CD44, σε αντίθεση με τους καλοήδεις όγκους^{4,12}. Σε καρκι-

νώματα μαστού, ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα, μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα και μη-Hodgkin λεμφώματα έχει αναφερθεί η συσχέτιση ανάμεσα στην έκφραση της CD44v6 ισομορφής και στο υψηλό μεταστατικό δυναμικό με φτωχή πρόγνωση⁶. Αργότερα, έγινε εμφανές ότι το CD44v6 μπορεί να είναι ένας καλός δείκτης εξέλιξης και μετάστασης σε ορισμένους τύπους όγκων, αλλά μπορεί να μην σχετίζεται ή να έχει αντίστροφη σχέση με άλλους όγκους, όπως τα καρκινώματα από πλακώδη κύτταρα (Hudson και συν.)⁷. Στα ορδοκολικά καρκινώματα η σχέση της έκφρασης του CD44 με το υψηλότερο στάδιο της νόσου και τη μεταστατική δυνατότητα είναι αντίθετη. Οι Coppola και συν.(1998)⁶, εφαρμόζοντας ανοσοϊστοχημεία και τεχνικές υβριδισμού, περιέγραψαν αυξημένη έκφραση του CD44v6 στα ορδοκολικά αδενοκαρκινώματα και απώλειά του στις θέσεις μετάστασης. Επειδή οι γνώσεις για τις λειτουργίες των ισομορφών του CD44 είναι περιορισμένες, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες ώστε να οριστούν με ακρίβεια οι σχετικές ισομορφές και οι λειτουργίες τους. Στο διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένα βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες για το αν η απορρυθμισμένη έκφραση του CD44 έχει κάποια προγνωστική αξία.

Η παρούσα μελέτη αφορά σε υλικό αρχείου, το οποίο εξετάστηκε ανοσοϊστοχημικά. Η ανοσοϊστοχημεία αποτελεί μία εύκολα εφαρμόσιμη, σχετικά γρήγορη και φθηνή διαδικασία¹⁰. Αναλύσαμε την έκφραση του μορίου CD44 σε καλοήδεις και κακοήδεις παθήσεις του θυρεοειδούς αδένα. Από τα 11 θηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς, τα 4 παρουσιάζουν έντονη μεμβρανική ανοσοχρώση για το αντιγόνο CD44 και σε 4 παρατηρείται μέτρια χρώση. Το γεγονός αυτό παραλληλίζεται με την ήπια βιολογική συμπεριφορά και την εξαιρετική πρόγνωση αυτών των νεοπλασμάτων. Τα αδενώματα εκφράζουν μια ποικιλία της χρώσης, με τάση μέτριας-έντονης ανοσοέκφρασης. Στις περιπτώσεις οζώδους βρογχοκήλης παρατηρείται επίσης ένα εύρος έκφρασης της πρωτεΐνης CD44, εύρημα που πιθανόν να οφείλεται στη λειτουργική κατάσταση των κυττάρων του θυρεοειδούς. Στις περιπτώσεις θυρεοειδίτιδας (τύπου Hashimoto), οι περισσότεροι εκφράζουν σε ελάχιστο ποσοστό κυττάρων τη χρώση, ενώ μόνο σε μία παρατηρείται έντονη ανοσοχρώση. Παρόμοια έκφραση της χρώσης εμφανίζουν και οι όγκοι από οξυφιλα κύτταρα (Hurthle cell tu-

mors), τρεις από τους οποίους παρουσιάζουν ανήν χρώση και μόνο ένας έντονη ανοσοέκφραση. Το γεγονός αυτό πιθανόν να οφείλεται στις μεταπλαστικές αλλοιώσεις του επιθηλίου που παρατηρούνται σ' αυτές τις παθήσεις. Στις τομές του φυσιολογικού θυρεοειδικού ιστού παρατηρείται ελαττωμένη έκφραση του CD44.

Οι περισσότερες από τις βιβλιογραφικές μας αναφορές στηρίχθηκαν σε PCR μελέτες. Ο Ermak και οι συνεργάτες του (1996) εφαρμόζοντας PCR και τεχνική υβριδισμού περιέγραψαν ότι τα δηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς, τα αδενώματα και οι οζώδεις βρογχοκήλες παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση των CD44mRNA ισομορφών, σε αντίθεση με τον φυσιολογικό θυρεοειδικό ιστό^{3,13}. Επίσης, μελέτες έχουν γίνει για την ανοσοέκφραση του CD44 σε παρακεντήσεις με λεπτή βελόνα (FNA) δηλωδών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς. Ο Ross και οι συνεργάτες του (1998) απέδειξαν ότι τα περισσότερα δηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς εκφράζουν ανοσοκυτταροχημικά το μόριο προσκόλλησης CD44, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα των θυλακίων και τα μη δηλώδη καρκινώματα^{11,14}. Οι ανωμαλίες στην έκφραση των CD44 ισομορφών σχετίζονται γενικά με διαταραγμένη ανάπτυξη των κυττάρων των θυλακίων¹³. Η απορρυθμισμένη έκφραση του CD44 ίσως εμπλέκεται ευθέως στην παθογένεση αυτών των διαταραχών ανάπτυξης, καθώς είναι γνωστός ο ρόλος του CD44 στην προσκόλληση κυττάρου-κυττάρου και κυττάρου-στρώματος. Μεταβολές στην έκφραση των ισομορφών του CD44 στην κυτταρική επιφάνεια θα μπορούσαν να αλλάξουν τις αλληλεπιδράσεις κυττάρου με κύτταρο ή με μακρομόρια, όπως το κολλαγόνο, την ινονεκτίνη και το υαλουρονικό οξύ στην εξωκυττάρια ουσία, με αποτέλεσμα την διαταραχή στην ανάπτυξη. Έτσι, είναι πιθανόν ότι η απορρυθμισμένη έκφραση του CD44 είναι ένα πρώιμο στάδιο μοριακών γεγονότων που οδηγούν στην ανάπτυξη δηλώδους καρκίνου.

Η εκλεκτική έκφραση του μορίου προσκόλλησης CD44 στο δηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς, εκτός από τη δυναμική διαγνωστική αξία της, μπορεί να σχετίζεται με την πρόγνωση εξέλιξης της νόσου. Η έκφραση αυτού του μορίου προσκόλλησης ίσως εξηγεί την τάση του όγκου να μεδίσταται στους επικύριους λεμφαδένες¹¹.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης μας δηλώνουν ότι τα περισσότερα δηλώ-

δη καρκινώματα του θυρεοειδούς εκφράζουν το μόριο προσκόλλησης CD44, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα των θυλακίων και τις υπόλοιπες νεοπλασματικές ή μη παθήσεις του θυρεοειδούς. Φαίνεται ότι η απορρυθμισμένη έκφραση του CD44 παίζει ρόλο στην καρκινογένεση του θυρεοειδούς αδένου και πιθανόν συμβάλλει στην ήπια βιολογική συμπεριφορά των διαφοροποιημένων δηλωδών καρκινωμάτων¹⁴. Όμως θεωρούμε ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα και μελέτη μεγαλύτερου αριθμού περιστατικών τόσο για τον καθορισμό του μορίου αυτού ως προγνωστικού δείκτη στον καρκίνο του θυρεοειδούς όσο και για την ερμηνεία του ασυνήθους τρόπου επέκτασης και κλινικής πορείας αυτού του νεοπλάσματος¹¹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Matsumura Y, Tarin D. Significance of CD44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation. *The Lancet* 340:1053-58, 1992.
2. Borland G, Ross JA, Guy K. Forms and functions of CD44. *Immunology* 93:139-148, 1998.
3. Ermak G, Gennings T, Robinson L, Ross JS, Figge J. Restricted patterns of CD44 variant exon expression in human papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 56:1037-1042, 1996.
4. Darai E, Walker-Combrouze F, Fauconnier A, Madelenat P, Potet F, Scoazec J-Y. Analysis of CD44 expression in serous and mucinous borderline tumours of the ovary: comparison with cystadenomas and overt carcinomas. *Histopathology* 32:151-159, 1998.
5. Regauer S, Ott A, Berghold A and Beham A. CD44 expression in sinonasal melanomas: is loss of isoform expression associated with advanced tumour stage? *J Pathol* 187:184-190, 1999.
6. Coppola D, Hyacinthe M, Fu L, Cantor A, Karl R, Marcet J et al. CD44v6 expression in human colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 29:627-635, 1998.
7. Hudson D, Speight P and Watt F. Altered expression of CD44 isoforms in squamous-cell carcinomas and cell lines derived from them. *Int J Cancer* 66:457-463, 1996.
8. Toma V, Hauri D, Schmid U et al. Focal loss of CD44 variant protein expression is related to recurrence in superficial bladder carcinoma. *Am J Pathol* 155:1427-1432, 1999.
9. Bohm JP, Niskanen LK, Pirinen RT, Kiraly K, Kellokoski JK, Moisio KI et al. Reduced CD44 standard expression is associated with tumour recurrence and unfavourable outcome in dif-

- ferentiated thyroid carcinoma. *J Pathol* 192:321-327,2000.
10. Noordzij MA, Van Steenbrugge GJ, Verkaik NS, Schroder FH, Van der Kwast TH. The prognostic value of CD44 isoforms in prostate cancer patients treated by radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 3:805-815, 1997.
 11. Ross J, Rosario A, Sanderson B and Bui H. Selective expression of CD44 cell-adhesion molecule in thyroid papillary carcinoma fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 14:287-291, 1995.
 12. Saegusa M, Machida D, Hashimura M and Okayasu I. CD44 expression in benign, premalignant, and malignant ovarian neoplasms: relation to tumour development and progression. *J Pathol* 189:326-337, 1999.
 13. Ermak G, Gerasimov G, Katherine T, Jennings T, Robinson L, Ross J et al. Deregulated alternative splicing of CD44 messenger RNA transcripts in neoplastic and nonneoplastic lesions of the human thyroid. *Cancer Res* 55:4594-4598, 1995.
 14. Chhieng D, Ross J and McKenna B. CD44 immunostaining of thyroid fine-needle aspirates differentiates thyroid papillary carcinoma from other lesions with nuclear grooves and inclusions. *Cancer Cytopathol* 81:157-162, 1997.

Corresponding author:

Kiziridou A.
Depart. of Pathology
"Theagenio" Anticancer Hospital
Al. Symeonidi 2
540 07 Thessaloniki
Tel.: 003 2310 898249
Fax: 003 2310 845514
e-mail: spagn@panafonet.gr

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Κιζιρίδου Αναστασία
Παθολογοανατομικό Εργαστήριο
Α.Ν.Θ. "Θεαγένειο"
Αλ. Συμεωνίδη 2
540 07 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
Τηλ.: 2310-898249
Fax: 2310-845514
e-mail: spagn@panafonet.gr